

51

Int. Cl.:

C 07 d, 57/02

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

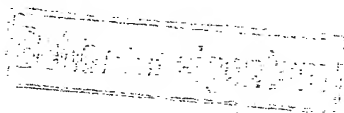
DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.: 12 p, 10/10



10

11

# Offenlegungsschrift 2 364 076

21

Aktenzeichen: P 23 64 076.8

22

Anmeldetag: 21. Dezember 1973

43

Offenlegungstag: 18. Juli 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 4. Januar 1973

33

Land: Großbritannien

31

Aktenzeichen: 553-73

54

Bezeichnung: Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneipräparate

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Allen & Hanburys Ltd., London

Vertreter gem. § 16 PatG: Jung, E., Dipl.-Chem. Dr.phil.; Schirdewahn, J., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Hartley, David, Ware; Clarke, Robert William, Potters Bar; Oxford, Alexander William, Hoddesdon; Hertfordshire (Großbritannien)

DI 2364076

DIPL.-CHEM. DR. ELISABETH JUNG  
DIPL.-PHYS. DR. JÜRGEN SCHIRDEWANH  
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 40,  
CLEMENSSTRASSE 30  
TELEFON 34 50 67  
TELEGRAMM-ADRESSE: INVENT/MÜNCHEN  
TELEX 5-29 686

2364076

u.Z.: H 899 C (J/MK/k)

21. Dez. 1973

Case SS-2524

ALLEN & HANBURY'S LIMITED,  
London, England

---

" Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese  
Verbindungen enthaltende Arzneipräparate "

---

Priorität: 4. Januar 1973 - Grossbritannien - Nr. 553/73

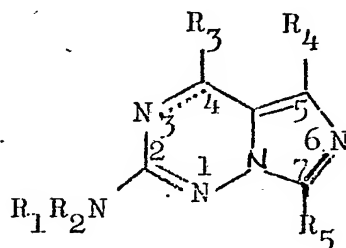
---

Die Erfindung betrifft neue Imidazotriazine mit günstigen pharmakologischen Eigenschaften.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Imidazo- $\left[5,1-f\right]$ -as-triazine und ihre Derivate als Spasmolytika und Phosphodiesterase-Inhibitoren wirken. Ausserdem besitzen sie herztonische und diuretische Eigenschaften und sind deshalb besonders geeignet zur Behandlung von Krankheiten, die durch eine Konstriktion des Bronchialmuskels hervorgerufen werden, z.B. Asthma und Bronchitis. Man kann sie auch zur Behandlung von Lungenödem und Stauungsinsuffizienz des Herzens einsetzen. Die Verbindungen sind auch zur Behandlung von Hautkrankheiten, z.B. der Psoriasis, geeignet. Einige dieser Verbindungen können auch für die Behandlung der Gicht eingesetzt werden, da sie Xanthenoxidase-Inhibitoren sind.

409829/1052

Gegenstand der Erfindung sind somit Imidazotriazine der allgemeinen Formel I sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze und Additionsprodukte



(I)

in der  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und je ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls mit einem Arylrest substituierten Alkylrest, einen Alkanoyl-, Aroyl- oder Alkansulfonylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls mit einem Arylrest substituierten Alkylrest, einen Alkenyl-, Aryl- oder Alkylthioest,  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest und  $R_5$  ein Wasserstoffatom, einen Arylrest oder einen gegebenenfalls mit einem Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituierten Alkylrest bedeuten.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I können zwischen den Stellungen 3 und 4 eine Einfach- oder eine Doppelbindung besitzen. Bei Vorhandensein einer Einfachbindung sind das Stickstoffatom in Stellung 3 und das Kohlenstoffatom in Stellung 4 mit einem Wasserstoffatom substituiert.

Als Alkylreste geeignet sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Als Alkenylreste geeignet sind geradkettige oder verzweigte

Alkenylreste mit vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Als Aryl- und Aroylreste bevorzugt sind Phenyl- und Benzoylreste, die gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mit einem oder mehreren Alkoxyresten substituiert sein können.

Die erfindungsgemässen Imidazotriazine der allgemeinen Formel I können in mehreren tautomeren Formen vorliegen.

Als physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I geeignet sind Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie Hydrochloride, Sulfate, Hydrogensulfate, Methansulfonate, Hydrogenmaleate und Acetate.

Additionsprodukte der Verbindungen der allgemeinen Formel I werden durch nucleophile Addition an der 3,4-Doppelbindung mit Natriummetabisulfit oder mit einer eine aktive Methylengruppe enthaltenden Verbindung, wie 5,5-Dimethylcyclohexan-1,3-dion, Barbitursäure und p-Methoxyacetophenon, erhalten.

Für  $R_1$  bevorzugt ist das Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere ein Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isobutyl- oder 3-Methylbutylrest, ein Arylalkylrest, insbesondere ein Benzyl-, 3,4-Dimethoxybenzyl- oder Phenäthylrest, ein Alkanoylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere ein Formyl-, Acetyl-, Butyryl- oder Isovalerylrest, ein Aroylrest, insbesondere ein Benzoyl- oder 4-Chlorbenzoylrest, oder ein Alkansulfonylrest, insbesondere ein Methansulfonylrest.

Für  $R_2$  bevorzugt ist das Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere ein Äthylrest.

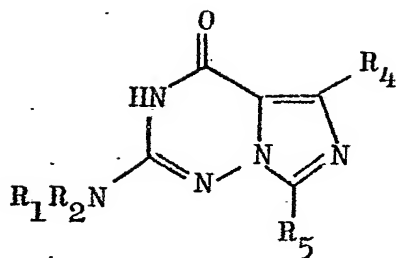
Für  $R_3$  bevorzugt ist das Wasserstoffatom, ein Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere ein Methyl- oder Äthylrest, ein Arylalkylrest, insbesondere ein Benzyl- oder Phen-äthylrest, ein Arylrest, insbesondere ein Phenyl- oder 4-Methoxyphenylrest, ein Alkenylrest, insbesondere ein Allylrest, oder ein Alkylthiorest, insbesondere ein Methylthiorest.

Für  $R_4$  bevorzugt ist ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere ein Methylrest.

Für  $R_5$  bevorzugt ist ein Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere ein Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, sec.-Butyl-, 2-Methylbutyl-, 3-Methylbutyl-, Cyclopentylmethyl- oder Cyclohexylmethylrest, oder ein Arylrest, insbesondere ein Phenylrest.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Imidazotriazine der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einer Einfachbindung zwischen Stellung 3 und 4 ein Imidazotriazinon der allgemeinen Formel II



(II)

in der  $R_1$  und  $R_2$  wie in Formel I definiert sind oder in solche Reste umgewandelt werden können und  $R_4$  und  $R_5$  wie in Formel I definiert sind, reduziert und gegebenenfalls die Reste  $R_1$  und/oder  $R_2$  in andere Reste  $R_1$  und/oder  $R_2$  umwandelt, oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit einer Doppelbindung zwischen Stellung 3 und 4 Verbindungen der Formel I mit einer Einfachbindung zwischen Stellung 3 und 4 dehydriert und gegebenenfalls die Reste  $R_1$  und/oder  $R_2$  in andere Reste  $R_1$  und/oder  $R_2$  umwandelt, oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit einer Einfachbindung zwischen Stellung 3 und 4 und in der  $R_3$  ein Alkylthiorest ist, das entsprechende Imidazotriazinon der allgemeinen Formel II mit Phosphopentasulfid und anschliessend einem Alkylierungsmittel umsetzt, oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit einer Einfachbindung zwischen Stellung 3 und 4 und in der  $R_3$  ein Wasserstoffatom ist, das entsprechende Alkylthioimidazotriazin reduziert, oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der  $R_1$  oder  $R_2$  ein Alkanoyl-, Aroyl- oder Alkansulfonylrest ist, Verbindungen der Formel I, in der  $R_1$  oder  $R_2$  ein Wasserstoffatom, ein Aryl- oder Arylalkylrest ist, acyliert, oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der  $R_1$  und/oder  $R_2$  ein Alkyl- oder Arylalkylrest ist, Verbindungen der Formel I, in der  $R_1$  und/oder  $R_2$  ein Alkanoyl- oder Aroylrest ist, reduziert, oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der  $R_3$  kein Wasserstoffatom ist, in Verbindungen der Formel I, in der  $R_3$  ein Wasserstoffatom ist, das Wasserstoffatom durch einen anderen Rest  $R_3$  ersetzt, oder

h) zur Herstellung von Additionsprodukten der Verbindungen der allgemeinen Formel I Verbindungen der Formel I mit einer Doppelbindung zwischen Stellung 3 und 4 mit Natriummetabisulfit oder mit einer eine aktive Methylengruppe enthaltende Verbindung umgesetzt,

wobei man eine oder mehrere der Stufen a) bis h) in beliebiger Reihenfolge durchführen, das Produkt gegebenenfalls isolieren oder in ein pharmakologisch verträgliches Salz umwandeln kann.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Imidazotriazinone der allgemeinen Formel II sind in der DT-OS 22 55 172 beschrieben oder können in entsprechender Weise hergestellt werden.

In Stufe a) des erfindungsgemässen Verfahrens kann man die Imidazotriazinone der Formel II mit einem Metallhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder Natrium-dihydro-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminat durch Erhitzen in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Diglykoldimethyläther, Diglykoldiäthyläther, Tetrahydrofuran, / oder reduzieren. Man kann die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 80 und 130°C, vorzugsweise zwischen 100 und 110°C, durchführen.

Bei dieser Reduktionsstufe können die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> in die erwünschten Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> reduziert werden, oder sie werden gegebenenfalls anschliessend in andere erwünschte Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> umgewandelt.

beispielsweise  
Die/in Stufe a) hergestellten Verbindungen der Formel I mit einer Einfachbindung zwischen Stellung 3 und 4 können durch Erhitzen mit einem Edelmetallkatalysator, wie Palladiumoxid auf Kohle, vorzugsweise in Gegenwart eines hochsiedenden Lösungsmittels, wie Cymol oder Decalin, dehydriert werden. Man erhält dann die entsprechenden Verbindungen der Formel I mit einer Doppelbindung zwischen Stellung 3 und 4.

Durch Umsetzen eines entsprechenden Imidazotriazinons der allgemeinen Formel II mit Phosphorpentasulfid und anschliessend mit einem Alkylierungsmittel erhält man ein Alkylthioimidazotriazin der Formel I, das man durch Reduktion, z.B. mit Natriumborhydrid in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, wie N-Methylpyrrolidon, vorzugsweise durch Erhitzen, in das entsprechende Dihydroimidazotriazin umwandeln kann.

409829/1052



Auf diese Weise kann man ebenfalls zu einem Dihydroimidazotriazin der Formel I, in der  $R_3$  ein Wasserstoffatom ist, gelangen.

In Stufe e) des erfindungsgemässen Verfahrens kann man die Acylierung in herkömmlicher Weise durchführen. Bevorzugt ist die Umsetzung mit einem Alkanoylhalogenid, z.B. einem Acetyl- oder Butyrylchlorid, in der entsprechenden aliphatischen Säure, oder die Umsetzung mit einer aliphatischen oder aromatischen Säure, z.B. Isovalerian- oder Benzoesäure, in Methansulfonylchlorid. Das Alkansulfonylderivat, z.B. Methansulfonylderivat, wird am besten durch Umsetzung des entsprechenden Alkansulfonsäureanhydrids hergestellt. Diese Acylierungsreaktionen können gegebenenfalls durch Erhitzen des Reaktionsgemischs durchgeführt werden.

In Stufe f) des erfindungsgemässen Verfahrens werden Verbindungen der Formel I, in der  $R_1$  und/oder  $R_2$  ein Alkyl- oder Arylalkylrest ist, aus Verbindungen der Formel I, in der  $R_1$  und/oder  $R_2$  ein Alkanoyl- oder Aroylrest ist, durch Reduktion mit einem Metallhydrid-Komplex, z.B. Lithiumaluminiumhydrid, hergestellt. Diese Verbindungen kann man aber auch durch direkte Reduktion mit dem Metallhydrid-Komplex des Imidazotriazinons der Formel II, in der  $R_1$  oder  $R_2$  ein Alkanoyl-, Arylalkanoyl- oder Aroylrest ist, herstellen.

Imidazotriazine der Formel I, in der  $R_1$  ein Alkyl-, Alkanoyl- oder Aroylrest und  $R_2$  ein Wasserstoffatom, ein Alkyl- oder Arylalkylrest ist, werden am besten gemäss den <sup>beschriebenen</sup> vorstehend /

Arbeitsweisen durch Dehydrierung des entsprechenden Dihydroimidazotriazins der Formel I hergestellt.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der  $R_3$  kein Wasserstoffatom ist, geht man am besten von Verbindungen der Formel I, in der  $R_3$  ein Wasserstoffatom und zwischen Stellung 3 und 4 eine Doppelbindung ist, aus. Durch Reaktion mit einer organometallischen Verbindung, z.B. der Formel  $R_3MgX$  oder  $R_3Li$ , in der  $R_3$  kein Wasserstoffatom und X ein Halogenatom ist, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, erhält man die Verbindungen der Formel I mit einer Einfachbindung zwischen Stellung 3 und 4. Diese Reaktion ist für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der  $R_3$  ein Alkyl-, Arylalkyl-, Aryl- oder Alkenylrest ist, geeignet. Durch Dehydrierung gemäss Stufe b) des erfindungsgemässen Verfahrens erhält man die entsprechenden Verbindungen mit einer Doppelbindung zwischen Stellung 3 und 4.

Durch Umsetzen von Verbindungen der Formel I mit einer Doppelbindung zwischen Stellung 3 und 4 mit einer eine aktive Methylengruppe enthaltende Verbindung, z.B. Barbitursäure oder 5,5-Dimethylcyclohexandion-1,3 in Wasser oder wässrigem Alkohol, erhält man Additionsprodukte. In Gegenwart einer starken Mineralsäure, .. wie Salzsäure, lagert sich auch Acetophenon an die Doppelbindung an, man erhält das entsprechende Dihydroimidazotriazin der Formel I, in der  $R_3$  ein Phenacylrest ist.

Durch Umsetzen mit Natriummetabisulfit erhält man Additionsprodukte der Verbindungen der Formel I, in der  $R_3$  ein Sulfon-

säurerest ist.

Die erfindungsgemässen Imidazotriazine besitzen Bronchodilator-Wirkung. In Standardtestverfahren (vgl. H. Konsett und R. Rössler, Arch. exp. Path. Pharmacol. 195 (1940), Seite 71 bis 74) vermindern sie beim Meerschweinchen die durch Spasmogene, wie Histamin, 5-Hydroxytryptamin und Acetylcholin, hervorgerufenen Bronchospasmen. Z.B. ist 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\left[5,1-f\right]$ -as-triazin-hydrochlorid wirksamer als die Standard-nichtadrenergischen Bronchodilatoren, wie Cholintheophyllinat. Die erfindungsgemässen Imidazotriazine sind Inhibitoren des Enzyms Phosphodiesterase. Dieses Enzym baut das für den Bronchodilatormechanismus wichtige Cycloadenosinmonophosphat ab. Bei einer Konzentration von  $5 \times 10^{-6}$  Mol ist 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\left[5,1-f\right]$ -as-triazin-hydrochlorid 8 bis 10 mal wirksamer als Cholintheophyllinat.

Die Erfindung betrifft daher Arzneipräparate, die durch einen Gehalt an einem Imidazotriazin der allgemeinen Formel I als Wirkstoff in Kombination mit pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln gekennzeichnet sind.

Die erfindungsgemässen Arzneipräparate können in der Human- und Veterinärmedizin therapeutisch und prophylaktisch eingesetzt werden.

Die erfindungsgemässen Imidazotriazine werden im allgemeinen in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze verwendet.

Bevorzugte Salze sind die Hydrochloride, Sulfate, Maleate und

409829/1052

Tartrate.

Die erfindungsgemässen Arzneipräparate können fest oder flüssig sein und werden oral in Form von Tabletten<sup>oder aber</sup> / in Form von Suppositorien oder Injektionen oder durch Inhalation verabreicht.

Injektionslösungen werden mit physiologisch verträglichen Trägerstoffen und anderen Hilfsmitteln, wie Lösungen oder Suspensionen, oder als Trockenprodukte, die vor der Verwendung verdünnt werden, hergestellt. Für die Inhalation werden die erfindungsgemässen Arzneipräparate in Form von Aerosolen in Druckbehältern oder Zerstäubern verwendet. Diese Druckbehälter sind vorteilhafterweise mit einem Messventil verschlossen.

Zur Behandlung von Asthma werden 1 bis 1200 mg verabreicht, abhängig vom Alter, dem Gewicht, dem Zustand des Patienten und der Verabreichungsart.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können mit anderen Verbindungen, wie  $\alpha$ -(tert.-Butylaminomethyl)-4-hydroxy-m-xylol- $\alpha,\alpha'$ -diol und 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol, die eine stimulierende  $\beta$ -Adrenorezeptor-Wirkung besitzen, kombiniert werden. Diese Verbindungen und die erfindungsgemässen Imidazotriazine haben oft eine synergistische Wirkung.

Die Erfindung betrifft daher ferner Arzneipräparate, die durch einen zusätzlichen Gehalt an einem  $\beta$ -Adrenorezeptor-stimulierenden Mittel, wie  $\alpha$ -(tert.-Butylaminomethyl)-4-hydroxy-m-xylol- $\alpha,\alpha'$ -diol oder 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol, gekennzeichnet sind.

Einige der erfindungsgemässen Imidazotriazine scheinen für die Behandlung der Gicht geeignet zu sein, insbesondere 2-Amino-

3,4-dihydro-5-methyl-4-phenyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-hydrochlorid und 2-Amino-3,4-dihydro-4-(p-methoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-hydrochlorid.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

#### B e i s p i e l 1

a) 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin

5 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid, hergestellt gemäss Beispiel 8 der DT-OS 22 55 172, und 2,9 g Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran werden 78 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt. Das Gemisch wird vorsichtig mit 11,6 ml Wasser, dann mit 2,9 ml 15 prozentiger wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt. Der Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand wird mit Äthylacetat angerieben. Das Produkt kristallisiert aus Äthylacetat, Fp. 242 bis 246°C.

b) 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-hydrochlorid

2 g 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin in Äthanol werden mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Man erhält einen weissen Feststoff, Fp. 263°C (Zersetzung).

409829/1052

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

- c) 2-Amino-3,4-dihydro-7-isopropyl-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin, Fp. 284 bis 286°C (umkristallisiert aus Äthanol/Äthylacetat), und sein Hydrochlorid, Fp. 210 bis 212°C, aus 2-Amino-7-isopropyl-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-4(3H)-on (Beispiel 25).
- d) 2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin, Fp. 258 bis 263°C (Wasser/Methanol), und sein Hydrochlorid, Fp. 225 bis 228°C, aus 2-Amino-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-4(3H)-on (Beispiel 25).
- e) 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-phenylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin, Fp. 262 bis 264°C (umkristallisiert aus Methanol/Äthylacetat), und sein Hydrochlorid, Fp. 328 bis 331°C, aus 2-Amino-5-methyl-7-phenylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-4(3H)-on.
- f) 2-Amino-7-cyclohexylmethyl-3,4-dihydro-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin, Fp. 228 bis 230°C (Äthylacetat/Äther), aus 2-Amino-7-cyclohexylmethyl-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-4(3H)-on (Beispiel 25).
- g) 2-Amino-7-cyclohexylmethyl-3,4-dihydro-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-hydrogenmaleat

0,7 g 2-Amino-7-cyclohexylmethyl-3,4-dihydro-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin in 50 ml Äthanol werden mit 0,4 g Maleinsäure in 50 ml Äther versetzt. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Methanol/Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält einen weissen Feststoff, Fp. 130 bis 133°C.

409829/1052

## B e i s p i e l 2

a) 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-(2-methylbutyl)-imidazo-5,1-f-as-triazin

1,7 g 2-Amino-5-methyl-7-(2-methylbutyl)-imidazo-5,1-f-as-triazin-4(3H)-on und 0,9 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml frischdestilliertem Diglykoldimethyläther werden gerührt und auf 100°C 4,5 Stunden lang erhitzt, dann abgekühlt. Das Gemisch wird tropfenweise mit 1 ml Wasser, dann mit 2 ml 2n Natriumhydroxid und 1 ml Wasser versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält in 63 prozentiger Ausbeute ein Produkt mit einem Fp. von 207 bis 213°C. Durch Behandeln einer äthanolischen Lösung des Produkts mit Chlorwasserstoff in Äther erhält man das Hydrochlorid, Fp. 203 bis 205,5°C.

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

b) 2-Amino-7-cyclopentylmethyl-3,4-dihydro-5-methylimidazo-5,1-f-as-triazin, Fp. 194 bis 198°C, Ausbeute: 49 Prozent, und sein Hydrochlorid, Fp. 255 bis 257°C, aus 2-Amino-7-cyclopentylmethyl-5-methylimidazo-5,1-f-as-triazin-4(3H)-on.

c) 2-Amino-3,4-dihydro-7-(3-methylbutyl)-imidazo-5,1-f-as-triazin-hydrochlorid, Fp. 167 bis 172°C (Äthanol/Äthylacetat) aus 2-Amino-5-methyl-7-(3-methylbutyl)-imidazo-5,1-f-as-triazin-4(3H)-on (Beispiel 25).

d) 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-(1-methylpropyl)-imidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin, Fp. 275 bis 290°C, und sein Dihydrochlorid, Fp. 170 bis 187°C, aus 2-Amino-5-methyl-7-(1-methylpropyl)-imidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin-4(3H)-on.

### B e i s p i e l 3

a) 2-Propylamino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin-hydrochlorid

1,44 g 2-Propylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin (Beispiel 12a) und 2,8 g 10 prozentiges Palladium auf Kohle in 100 ml p-Cymol werden 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat wird dreimal mit je 100 ml 2n Salzsäure extrahiert. Die Extrakte werden mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Man erhält einen Feststoff, Fp. 201 bis 206°C.

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

b) 2-Benzylamino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin aus 2-Benzylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin (Beispiel 12b). Das Hydrogenmaleat hat einen Fp. von 141 bis 142°C.

c) 5-Methyl-2-(2-phenäthylamino)-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin, Fp. 124 bis 128°C, aus 3,4-Dihydro-5-methyl-2-



(2-phenäthylamino)-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin (Beispiel 12c). Das Hydrochlorid hat einen Fp. von 205 bis 206°C.

d) 2-Isobutylamino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin, Fp. 87 - 88°C, aus 2-Isobutylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin (Beispiel 12f). Das Hydrochlorid hat einen Fp. von 201 bis 213°C.

e) 2-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin, Fp. 158 bis 160°C, aus 2-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin (Beispiel 12d). Das Hydrogenmaleat hat einen Fp. von 118 bis 121°C.

f) 2-Amino-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin, Fp. 84 bis 86°C, in 72 prozentiger Ausbeute aus 2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin (Beispiel 1d). Das Hydrogenmaleat hat einen Fp. von 178 bis 180°C (Methanol/Äther).

g) 2-Amino-4-(p-methoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin aus 2-Amino-3,4-dihydro-4-(p-methoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin (Beispiel 14b). Das Hydrochlorid hat einen Fp. von 224 bis 226°C (Äthanol/Äther). Ausbeute: 21 Prozent.

h) 2-Amino-4,5-dimethyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin aus 2-Amino-3,4-dihydro-4,5-dimethyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-f}$ -as-triazin (Beispiel 16c). Das Hydrogenmaleat hat einen Fp. von 155 bis 156°C.

409829/1052

B e i s p i e l 4

2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid

1 g 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin (Beispiel 1a) und 3 g Palladium auf Kohle in 100 ml Decalin werden 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird filtriert und abgekühlt, dann zweimal mit je 100 ml 2n Salzsäure extrahiert. Die Extrakte werden mit 2n Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird über 50 g Kieselgel chromatographiert. Man erhält 0,32 g eines gelben Feststoffes, der in Äthylacetat gelöst wird. Die Lösung wird mit Salzsäure versetzt, das ausfallende Hydrochlorid hat einen Fp. von 146°C.

B e i s p i e l 5

N-(5-Methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-methansulfonamid

N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-methansulfonamid-methansulfonat (Beispiel 8) in Wasser wird mit Natriumbicarbonat versetzt. Die Lösung wird einge-

409829/1052

dampft, der Rückstand wird mit heissem Isopropanol extrahiert. Der Extrakt wird eingedampft, man erhält N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin-2-yl)-methansulfonamid. 1,5 g dieses Sulfonamids und 3 g 10 prozentiges Palladium auf Kohle in 100 ml p-Cymol werden 2,5 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird mit Äthylacetat versetzt, man erhält einen gelben Feststoff, Fp. 191 bis 195°C. Das Hydrogenmaleat hat einen Fp. von 165 bis 168°C.

#### B e i s p i e l 6

a) N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin-2-yl)-benzamid-hydrogenmaleat

1,5 g 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin (Beispiel 1a) und 2,46 g Benzoesäure in 10 ml Methansulfonylchlorid werden 4 Stunden auf 140°C erhitzt, dann abgekühlt. Das Gemisch wird einige Male mit Äther geschüttelt, dann in wässriges Natriumcarbonat eingegossen. Das Gemisch wird mit Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Die zurückbleibende Lösung wird in Äthylacetat gelöst und mit 1 g Maleinsäure in 40 ml Äthylacetat und dann mit 50 ml Äther versetzt. Der Feststoff wird gesammelt und aus Isopropanol/Äther umkristallisiert, Fp. 183 bis 185°C.

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

409829/1052

b) N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-isobutylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-p-chlorbenzamid, Fp. 236 bis 239°C, aus 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-isobutylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin (Beispiel 1d)<sup>und</sup>/p-Chlorbenzoesäure. Das Hydrochlorid hat einen Fp. von 240 - 247°C.

c) N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-isovaleramid-hydrochlorid, Fp. 233 bis 235°C (Isopropanol/Äther) aus der Verbindung des Beispiels 1d und Isovaleriansäure anstelle von Benzoessäure.

#### B e i s p i e l 7

N-Äthyl-N-(3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid

1,1 g 2-Äthylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin (Beispiel 12e) und 1,65 ml Acetylchlorid in 10 ml Eisessig werden auf einem Wasserbad 16 Stunden erhitzt. Die Essigsäure wird abdestilliert, der Rückstand wird aus Isopropanol/Äther umkristallisiert. Man erhält in 73 prozentiger Ausbeute einen Feststoff, Fp. 190 bis 192°C.

#### B e i s p i e l 8

N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-methansulfonamid-methansulfonat

2,5 g 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid (Beispiel 1b) in 12 g Methansulfonsäureanhydrid werden 2 Stunden auf 140°C erhitzt, dann abgekühlt.

409829/1052

Das Gemisch wird einige Male mit Äther behandelt, der Feststoff wird dann aus Äthanol umkristallisiert. Fp. 209 bis 222°C, Ausbeute: 68 Prozent.

### B e i s p i e l 9

a) N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid

1,9 g 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin (Beispiel 1a) und 1,8 g Acetylchlorid in 20 ml Eisessig werden 3 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand wird aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält einen weissen Feststoff, Fp. 302°C.

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

b) N-(3,4-Dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid, Fp. 269 bis 271°C (Äthanol/Äther) aus der Verbindung des Beispiels 1d.

c) N-(3,4-Dihydro-7-isopropyl-5-methylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid, Fp. 319 bis 321°C (Äthanol/Äthylacetat) aus der Verbindung des Beispiels 1e.

d) N-(3,4-Dihydro-4,5-dimethyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid, Fp. 272 bis 274°C (Äthanol/Äthylacetat) aus der Verbindung des Beispiels 16c.

## B e i s p i e l 10

a) N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ -as-triazin-2-yl)-formamid

2,2 g 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ -as-triazin (Beispiel 1a) in <sup>99prozentiger</sup> 50 ml/Ameisensäure werden 24 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit 2n Natriumcarbonat gerührt. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und getrocknet, Fp. 188,5 bis 190,5°C. Das Hydrogenmaleat hat einen Fp. von 159 bis 161°C (Methanol/Äther).

b) Entsprechend wird N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-isobutylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ -as-triazin-2-yl)-formamid, Fp. 209 bis 211°C (Äthylacetat) und sein Hydrochlorid, Fp. 257 bis 258°C (Äthanol/Äthylacetat) hergestellt.

## B e i s p i e l 11

N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ -as-triazin-2-yl)-butyramid-hydrochlorid

2 g 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ -as-triazin (Beispiel 1a) und 11 ml Butyrylchlorid in 50 ml Buttersäure werden 5,5 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann mit Eis abgekühlt. Es wird so lange langsam 5n Natriumhydroxid zugegeben, bis das Gemisch alkalisch ist. Der Feststoff wird abfiltriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand wird mit wässrigem Natriumbicarbonat

gerührt. Das Gemisch wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert, man erhält einen weissen Feststoff, Fp. 161 bis 162°C.

### B e i s p i e l 12

a) 2-Propylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-hydrochlorid

5,08 g N-(3,4-Dihydro-4-oxo-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-2-yl)-propionamid-hydrochlorid und 5 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran werden gerührt und 60 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird dann abgekühlt und tropfenweise mit 5ml Wasser, dann 5 ml 5n Natriumhydroxid und 15 ml Wasser versetzt. Der Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanol gelöst und mit Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Man erhält einen Feststoff, der aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert wird, Fp. 264 bis 272°C.

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

b) 2-Benzylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-hydrochlorid aus N-(3,4-Dihydro-4-oxo-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-2-yl)-benzamid, Fp. 235 bis 240°C.

c) 2-(2-Phenyläthylamino)-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-hydrochlorid, Fp. 195 bis 200°C, aus

409829/1052

N-(3,4-Dihydro-4-oxo-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-phenylacetamid-methansulfonat,

d) 2-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin, Fp. 120 bis 123°C, in 66-prozentiger Ausbeute aus N-(3,4-Dihydro-4-oxo-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-3,4-dimethoxybenzamid-methansulfonat,

e) 2-Äthylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrogenmaleat, Fp. 129 bis 130,5°C, aus N-(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid,

f) 2-Isoamylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin, Fp. 157 bis 167°C, und sein Hydrochlorid, Fp. 271 bis 276°C, aus N-(3,4-Dihydro-4-oxo-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-isobutyramid-hydrochlorid.

### B e i s p i e l 13

2-Methylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-isobutylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid

1 g N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-isobutylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-formamid (Beispiel 10b) und 0,9 g Lithiumaluminiumhydrid in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 4,5 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt. Das Gemisch wird tropfenweise mit 1 ml Wasser, dann mit 1 ml 5n Natriumhydroxid und 3 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird abfiltriert, das

409829/1052



Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanol gelöst und mit Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Der ausfallende Feststoff wird aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert, Fp. 290 bis 293°C (Zersetzung).

#### B e i s p i e l 14

2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-4-phenyl-7-propylimidazo-  
[5,1-f]-as-triazin-hydrochlorid

1,9 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin (Beispiel 4) in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran werden zu 7,85 g Brombenzol und 1,2 g Magnesium in 60 ml Äther zugegeben. Das Gemisch wird 5 Stunden gerührt, dann mit 50 ml gesättigter wässriger Ammoniumsulfatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird aus wässrigem Äthanol umkristallisiert und getrocknet, Fp. 278 bis 279°C. Der Feststoff wird in Äthanol gelöst und mit Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Der dann ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Äthanol/Äther umkristallisiert, Fp. 179 bis 181°C.

b) Entsprechend wird 2-Amino-3,4-dihydro-4-(p-methoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-hydrochlorid, Fp. 178 bis 181°C, aus p-Methoxyphenylmagnesiumbromid und 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin (Beispiel 4) hergestellt.

## B e i s p i e l 15

2-Amino-3,4-dihydro-4-allyl-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-hydrogenmaleat

2,9 g Magnesiumspäne in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden mit 9,9 ml Allylchlorid in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Nach Ablauf der Reaktion wird das Gemisch mit 1,93 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin (Beispiel 4) in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt und 30 Minuten gerührt. Dann werden 6,5 g Ammoniumchlorid in 25 ml Wasser zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Äthylacetat gelöst und mit 1,7 g Maleinsäure in 100 ml Äthylacetat versetzt. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Isopropanol/Äther umkristallisiert, Fp. 229 bis 231°C.

## B e i s p i e l 16

a) 2-Amino-3,4-dihydro-4,5-dimethyl-7-isobutylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-hydrochlorid

2 g 2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo-[5,1-f]-as-triazin (Beispiel 3f) in 50 ml trockenem Äther werden zu einer Methylmagnesiumjodidlösung, die aus 1,17 g Magnesium und 2,56 ml Methyljodid hergestellt wurde, in 50 ml Äther zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann über Nacht stehen gelassen. Das Gemisch wird dann mit 100 ml 1 prozentiger wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Die

Ätherphase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird 4 Tage lang stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird gesammelt und aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert, Fp. 265 bis 267°C. Das Hydrochlorid hat einen Fp. von 142 bis 143°C.

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

b) 2-Amino-3,4-dihydro-4-äthyl-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin aus 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin (Beispiel 4) und Äthylmagnesiumbromid. Es wird als Hydrochlorid, Fp. 170 bis 172°C (Isopropanol/Äther) isoliert.

c) 2-Amino-3,4-dihydro-4,5-dimethyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin, Fp. 268 bis 271°C (Äthylacetat) und sein Hydrochlorid, Fp. 252 bis 254°C (Äthanol/Äther) aus 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin (Beispiel 4) und Methylmagnesiumjodid.

#### B e i s p i e l 17

N-(4-Benzyl-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid

Eine Benzylmagnesiumchloridlösung (hergestellt aus 6,3 g Benzylchlorid und 1,2 g Magnesium) in 400 ml Äther wird mit 1,9 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin (Beispiel 4) versetzt. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 50 ml 20 prozentiger wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit

409829/1052

Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird über 100 g Kieselgel chromatographiert. Die mit Äthylacetat eluierten Fraktionen werden verworfen. Die mit Äthylacetat/Methanol im Verhältnis 4 : 1 eluierten Fraktionen werden eingedampft. Man erhält 0,83 g 2-Amino-4-benzyl-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ -as-triazin als gummiartiges Produkt. 0,7 g dieses gummiartigen Produkts und 0,3 ml Acetylchlorid in 10 ml Eisessig werden 2,5 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Essigsäure wird abdestilliert, der Rückstand wird aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält einen weissen Feststoff, Fp. 240 bis 241°C.

#### B e i s p i e l 18

a) 5-(2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ -as-triazin-4-yl)-barbitursäure

1,36 g Barbitursäure und 2 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ -as-triazin (Beispiel 4) in 60 ml Wasser werden 1,75 Stunden gerührt. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Wasser umkristallisiert, Fp. 256 bis 258°C.

b) 5-(2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ -as-triazin-4-yl)-barbitursäure-hydrochlorid

0,5 g 5-(2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ -as-triazin-4-yl)-barbitursäure in 10 ml Äthanol werden mit Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Methanol/Äther umkristallisiert,

Fp. 200 bis 205°C.

### B e i s p i e l 19

2-Amino-3,4-dihydro-4-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexyl)-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-}\underline{f}$ -as-triazin

1 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-}\underline{f}$ -as-triazin (Beispiel 4) in 20 ml Wasser/Äthanol im Verhältnis 1 : 1 und 1 g 5,5-Dimethylcyclohexan-1,3-dion in 20 ml Wasser/Äthanol im Verhältnis 1 : 1 werden vermischt. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und getrocknet, Fp. 243°C.

### B e i s p i e l 20

2-Amino-3,4-dihydro-4-(p-methoxyphenacyl)-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-}\underline{f}$ -as-triazin-hydrochlorid

1,9 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-}\underline{f}$ -as-triazin (Beispiel 4), 1,65 g p-Methoxyacetophenon und 2 ml konzentrierte Salzsäure in 50 ml Äthanol werden 1,5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand wird mit 2n Natriumcarbonat versetzt. Das Gemisch wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthylacetat/Ligroin umkristallisiert, Fp. 193 bis 195°C. Das Produkt wird in 20 ml Äthanol gelöst und mit Chlorsäure in Äther versetzt. Das Gemisch wird mit Äther verdünnt. Der ausfallende Feststoff wird aus Isopropanol/Äther umkristallisiert, Fp. 122°C.

## B e i s p i e l 21

2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin-4-sulfonsäure

1,9 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin (Beispiel 4) in 20 ml Äthanol werden mit 1,5 g Natriummetabisulfit in 45 ml Wasser versetzt. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und getrocknet, Fp. 232 bis 234°C.

## B e i s p i e l 22

2-Diäthylamino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazinhydrochlorid

4,1 g N-Äthyl-N-(3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid (Beispiel 7) und 3,3 g Lithiumaluminiumhydrid in 130 ml Diglykoldimethyläther und 150 ml Diglykoldiäthyläther / werden 24 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt. Das Gemisch wird mit 3,37 ml Wasser, dann mit 3,3 ml wässriger Natriumhydroxidlösung und 9,8 ml Wasser versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat wird eingeengt. Der Rückstand wird über 300 g aktiviertem Aluminiumoxid mit Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert. Die ersten 400 ml Eluat werden verworfen. Dann wird eine Fraktion von 900 ml gesammelt und eingeengt. Man erhält 1,1 g eines Öls, das mit 1 g 10 prozentigem Palladium auf Kohle in 60 ml p-Cymol 30 Minuten am Rückfluss erhitzt wird. Das Gemisch wird abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird dreimal mit je 25 ml 2n Salzsäure geschüttelt. Die wässrige saure Lö-

sung wird abgetrennt und durch Zugabe von Kaliumcarbonat neutralisiert. Das Gemisch wird mit Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und mit Chlorwasserstoff in wasserfreiem Äther versetzt. Der ausfallende Feststoff wird aus Äthylacetat/Äther umkristallisiert, Fp. 83 bis 84°C.

### B e i s p i e l 23

2-Amino-5-methyl-4-methylthio-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-}\underline{f}7$ -as-triazin-hydrochlorid

a) 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-}\underline{f}7$ -as-triazin-4(3H)-thion-hydrochlorid

10 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-}\underline{f}7$ -as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid und 14 g Phosphorpentasulfid in 150 ml Pyridin werden 18 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Pyridin wird abdestilliert, der Rückstand wird in 2n Natriumhydroxid gelöst. Die Lösung wird mit Eisessig versetzt, der ausfallende Feststoff wird gesammelt und in Äthanol gelöst. Diese Lösung wird mit Chlorwasserstoff in Äther versetzt, der dabei ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Äthanol/Äther umkristallisiert, Fp. 290 bis 292°C.

b) 2-Amino-5-methyl-4-methylthio-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-}\underline{f}7$ -as-triazin

0,65 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5},1\text{-}\underline{f}7$ -as-triazin-4(3H)-thion-hydrochlorid in einem schwachen Überschuss von

2n Natriumhydroxid werden mit 0,4 g Methyljodid versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus wässrigem Äthanol umkristallisiert, Fp. 139 bis 140°C. Das Hydrochlorid schmilzt bei 207 bis 208°C.

c). 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-hydrochlorid

1 g 2-Amino-5-methyl-4-methylthio-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin und 0,5 g Natriumborhydrid in 25 ml N-Methylpyrrolidon werden auf einem Wasserbad 7 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird mit 150 ml Wasser versetzt und kontinuierlich 3 Stunden lang mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingecengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselgel mit einem Gemisch von Äthylacetat und Äthanol als Eluiermittel gereinigt. Das Eluat wird eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanol aufgenommen und mit Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Der ausfallende Feststoff wird aus Äthanol/Äther umkristallisiert, Fp. 251°C.

#### B e i s p i e l 24

N-(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-2-phenylacetamid-methansulfonat

Ein Gemisch von 3,0 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid, 1,6 ml (2,36 g) Methansulfonylchlorid und 15 g Phenylelessigsäure werden gerührt, 3 1/2 Stunden auf 140°C erhitzt und dann abgekühlt. Nach der



Zugabe von 75 ml Äther scheidet sich ein Öl ab, das sich in einen rötlich-braunen Feststoff umwandelt. Dieser Feststoff wird gesammelt, mit Äther gewaschen und aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält weisse Nadeln, Fp. 214 bis 219°C.

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

N-(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-propionamid-hydrochlorid, Fp. 252 bis 257°C (sintert bei 248°C), (Äthanol/Äthylacetat).

N-(3,4-Dihydro-4-oxo-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-isobutyramid-hydrochlorid, Fp. 248 bis 255°C (Äthanol).

N-(3,4-Dihydro-4-oxo-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-benzamid-methansulfonat, Fp. 198 bis 200,5°C (Äthylacetat).

N-(3,4-Dihydro-4-oxo-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-3,4-dimethoxybenzamid-methansulfonat, Fp. 211 bis 213,5°C (Äthanol).

Bei der Herstellung dieser Verbindungen wird Toluol als zweites Lösungsmittel mitverwendet.

#### B e i s p i e l 25

2-Amino-7-isopropyl-5-methylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-4-on

N- $\underline{1}$ -(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl $\underline{7}$ -isobutyramid

1 g 3-Amino-1-benzyl-6-(1-aminoäthyl)-as-triazin-5-on und 0,75 ml Isobuttersäureanhydrid in 20 ml 1,4-Dioxan werden einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Äther versetzt, der dabei ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Äthylacetat umkristallisiert. Fp. 226 bis 228°C.

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

N- $\square$ 1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-7-isovaleramid, F.p. 149,5°C, aus 3-Amino-1-benzyl-6-(1-aminoäthyl)-as-triazin-5-on und Isovaleriansäureanhydrid.

N- $\square$ 1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-7-cyclohexylacetamid, Fp. 200 bis 202°C (umkristallisiert aus Methanol) aus 3-Amino-1-benzyl-6-(1-aminoäthyl)-as-triazin-5-on und Cyclohexylessigsäureanhydrid.

N- $\square$ 1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-7-4-methylvaleramid

0,5 g 4-Methylvaleriansäure und 0,44 g Methylamin in 25 ml Dioxan werden mit 0,5 g Pivaloylchlorid in 25 ml Dioxan versetzt. Das Gemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und mit 1 g 3-Amino-1-benzyl-6-(1-aminoäthyl)-as-triazin-5-on versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 300 ml Äther versetzt. Der ausfallende Feststoff wird gesammelt und aus Äthanol umkristallisiert. Fp. 188 bis 190°C.

Entsprechend werden aus 3-Amino-1-benzyl-6-(1-aminoäthyl)-as-triazin-5-on und der entsprechenden Säure folgende Verbindungen hergestellt :

N- $\int$ 1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-3-methylvaleramid, Fp. 212 bis 215°C (Äthanol)

N- $\int$ 1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-2-methylbutyramid, Fp. 233 bis 235°C (Äthanol)

N- $\int$ 1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-cyclopentylacetamid, Fp. 195 bis 196,5°C (Äthanol/Äther).

N- $\int$ 1-(3-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-isobutyramid-hydrochlorid :

14,2 g N- $\int$ 1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-isobutyramid, 50 ml 2n Salzsäure, 2 g Palladiumoxid auf Kohle und 250 ml Äthanol werden bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Der Katalysator wird dann abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft.

Man erhält einen Feststoff, Fp. 310 bis 314°C.

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

N- $\int$ 1-(3-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-isovaleramid, Fp. 281°C.

N- $\int$ 1-(3-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-cyclohexylacetamid, Fp. 200 bis 202°C

N- $\square$ 1-(3-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-4-methylvaleramid, Fp. 280 bis 283°C

N- $\square$ 1-(3-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-3-methylvaleramid, Fp. 298 bis 300°C

N- $\square$ 1-(3-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-2-methylbutyramid, Fp. 268 bis 270°C

N- $\square$ 1-(3-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-cyclopentylacetamid, Fp. 313 bis 315°C.

2-Amino-7-isopropyl-5-methylimidazo- $\square$ 5,1-f-7-as-triazin-4-(3H)-on :

1 g N- $\square$ 1-(3-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-7-isobutyramid in 10 g Polyphosphorsäure wird eine Stunde auf 150°C erhitzt, dann abgekühlt und in Eis gegossen. Die Lösung wird durch Zugabe von Natriumcarbonat neutralisiert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält einen Feststoff, Fp. 310 bis 314°C.

Entsprechend werden folgende Verbindungen hergestellt :

2-Amino-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\square$ 5,1-f-7-as-triazin-4(3H)-on, Fp. 251°C

2-Amino-7-cyclohexylmethyl-5-methylimidazo- $\square$ 5,1-f-7-as-triazin-4(3H)-on, Fp. 278 bis 283°C

2-Amino-5-methyl-7-(3-methylbutyl)-imidazo- $\square$ 5,1-f-7-as-triazin-4(3H)-on, Fp. 251 bis 255°C.

2-Amino-5-<sup>methyl-</sup>7-(2-methylbutyl)-imidazo-5,1-f7-as-triazin-4(3H)-  
on, Fp. 220 bis 232°C

2-Amino-5-methyl-7-(1-methylbutyl)-imidazo-5,1-f7-as-triazin-  
4(3H)-on, Fp. 262 bis 268°C

2-Amino-7-cyclopentylmethyl-5-methylimidazo-5,1-f7-as-triazin-  
4(3H)-on, Fp. 159 bis 160°C.

In den nachfolgenden Rezepturen wird als aktiver Wirkstoff  
2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo-5,1-f7-as-  
triazin in Form des Hydrochlorids verwendet.

Herstellung einer Injektionslösung :

Zusammensetzung	pro ml
2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl- 5-methylimidazo- <u>5</u> ,1- <u>f</u> 7-as- triazin-hydrochlorid	11,76 mg (entspricht 10mg der Base)
Natriumchlorid	6,1 mg
Wasser	ad 1,0 ml

2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo-5,1-f7-as-  
triazin-hydrochlorid und das Natriumchlorid werden in 90 Pro-  
zent des Wassers gelöst. Wenn die Substanzen vollständig in  
Lösung gegangen sind, wird auf 1,0 ml aufgefüllt und die Lösung  
durch einen geeigneten Filter filtriert.

Die Lösung wird dann entweder in neutrale Schnappring-Glas-  
ampullen je 1 ml gefüllt und durch Erhitzen in einem Auto-

klaven oder durch Filtrieren sterilisiert oder aber aseptisch abgefüllt.

#### Herstellung von Tabletten :

<u>Zusammensetzung</u>	<u>mg pro Tablette</u>	<u>mg pro Tablette</u>
2-Amino-3,4-dihydro-7-iso- butyl-5-methylimidazo- [5,1-f]-as-triazin- hydrochlorid	29,4	11,8
(entspricht freier Base)	25	10
Lactose, B.P.	146,6	120,2
Maisstärke, B.P.	20,0	15,0
Maisstärke als 5 prozen- tige Paste	2,0	1,5
Magnesiumstearat, B.P.	2,0	1,5
Endgewicht der Tablette	200	150

2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-hydrochlorid und Lactose werden miteinander vermischt. Die erforderliche Menge an 5 prozentiger Maisstärkepaste wird hergestellt und dem Pulver beigemischt. Der Mischvorgang wird fortgesetzt, bis sich eine gleichmässige zusammenhängende feuchte Masse gebildet hat. Diese Masse wird in geeigneter Weise granuliert. Das Granulat wird entweder in der Wirbelschicht oder auf Tabletts in einem Trockenluftofen bei etwa 50°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird das Granulat durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,5 mm gesiebt, um evtl. vorhandene Klumpen aufzubrechen.

Das getrocknete Granulat, die Maisstärke und das Magnesiumstearat werden miteinander vermischt und in geeigneter Weise zu Tabletten verpresst. Die Tabletten mit einem Gewicht von jeweils etwa 200 mg und einem Durchmesser von 8,0 mm enthalten ca. 30 mg des Wirkstoffs 2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\sqrt{5,1-f7}$ -as-triazin-hydrochlorid. Die Tabletten mit einem Gewicht <sup>jeweils</sup> von/etwa 156 mg und einem Durchmesser von 7,0 mm enthalten ca. 12 mg des Wirkstoffs.

Herstellung eines Inhalations-Aerosols :

<u>Zusammensetzung</u>	<u>mg pro Dosiseinheit</u>
2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\sqrt{5,1-f7}$ -as-triazin-Base (feinstvermahlen)	0,5
Sorbittrioleat	0,5
Trichlorfluormethan, B.P.	23,0
Dichlordifluormethan, B.P.	85,0

Die feinstvermahlene 2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\sqrt{5,1-f7}$ -as-triazin-Base wird zusammen mit dem Sorbittrioleat in Trichlorfluormethan dispergiert. Eine entsprechende Menge der Dispersion wird in Aerosolbehälter gefüllt, die mit einem geeigneten Messventil verschlossen werden. Dann wird durch das Ventil das Dichlordifluormethan eingeleitet, damit die Dispersion versprüht werden kann.

Es kann auch statt Sorbittrioleat 0,01 mg eines Emulgiermittels verwendet werden.

Herstellung eines Präparats zur lokalen Anwendung :

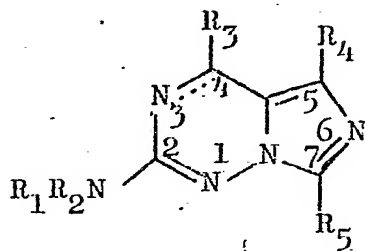
Zusammensetzung	Gewichtsprozent
2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl- 5-methylimidazo- $\sqrt{5,1-f7}$ -as- triazin-Base	1,0
Polyäthylenglykol-monocetyl- äther, B.P.	ad 100,0

Polyäthylenglykol-monocetyläther-Paste in Form einer Creme wird entsprechend den Vorschriften der British Pharmacopeia 1968 hergestellt. Die fein verteilte 2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\sqrt{5,1-f7}$ -as-triazin-Base wird in einem Teil der Creme dispergiert, das konzentrierte Gemisch wird vorsichtig der restlichen Creme einverleibt. Die Masse wird in geeigneten lackierten Aluminiumtuben abgefüllt. Als zusätzlicher Wirkstoff kann  $\alpha$ -(tert.-Butylaminomethyl)-4-hydroxym-xylol-  $\alpha, \alpha'$ -diol-sulfat in einer Menge von bis zu 1,0 Gewichtsprozent verwendet werden, das zusammen mit der 2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\sqrt{5,1-f7}$ -as-triazin-Base einverleibt wird.



P a t e n t a n s p r ü c h e

- ①. Imidazotriazine der allgemeinen Formel I sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und Additionsprodukte



(I)

in der  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und je ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls mit einem Arylrest substituierten Alkylrest, einen Alkanoyl-, Aroyl- oder Alkansulfonylrest,

$R_3$  ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls mit einem Arylrest substituierten Alkylrest, einen Alkenyl-, Aryl- oder Alkylthioest,

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest und

$R_5$  ein Wasserstoffatom, einen Arylrest oder einen gegebenenfalls mit einem Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituierten Alkylrest bedeuten.

2. Imidazotriazine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_1$  ein Wasserstoffatom, ein Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isobutyl-, 3-Methylbutyl-, 3,4-Dimethoxybenzyl-, Phenäthyl-, Formyl-, Acetyl-, Butyryl-, Isovaleryl-, Benzoyl-, 4-Chlorbenzoyl- oder Methansulfonylrest ist.

3. Imidazotriazine nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_2$  ein Äthylrest ist.
4. Imidazotriazine nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_3$  ein Wasserstoffatom, ein Methyl-, Äthyl-, Benzyl-, Phenäthyl-, Phenyl-, 4-Methoxyphenyl-, Allyl- oder Methylthioest ist.
5. Imidazotriazine nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder ein Methylrest ist.
6. Imidazotriazine nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_5$  ein Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, sec.-Butyl-, 2-Methylbutyl-, 3-Methylbutyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclohexylmethyl- oder Phenylrest ist.
7. Imidazotriazine nach Anspruch 1 bis 6 in Form von pharmakologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren.
8. Imidazotriazine nach Anspruch 1 bis 6 in Form von Additionsprodukten durch nucleophile Addition von Natriumsulfit oder einer eine aktive Methylengruppe enthaltenden Verbindung an der 3,4-Doppelbindung, falls sich in dieser Position eine Doppelbindung befindet.
9. 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin.

10. 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-hydrochlorid.
11. 2-Amino-3,4-dihydro-7-isopropyl-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin und dessen Hydrochlorid.
12. 2-Amino-3,4-dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin und dessen Hydrochlorid.
13. 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-phenylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin und dessen Hydrochlorid.
14. 2-Amino-7-cyclohexylmethyl-3,4-dihydro-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin.
15. 2-Amino-7-cyclohexylmethyl-3,4-dihydro-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-hydrogenmaleat.
16. 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-(2-methylbutyl)-imidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin und dessen Hydrochlorid.
17. 2-Amino-7-cyclopentylmethyl-3,4-dihydro-5-methylimidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin.
18. 2-Amino-3,4-dihydro-7-(3-methylbutyl)-imidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin-hydrochlorid.
19. 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-(1-methylpropyl)-imidazo- $\underline{[5,1-f]}$ -as-triazin und dessen Dihydrochlorid.

20. 5-Methyl-7-propyl-2-propylaminoimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin-hydrochlorid.
21. 2-Benzylamino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin.
22. 5-Methyl-2-(2-phenäthylamino)-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin und dessen Hydrochlorid.
23. 2-Isobutylamino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin und dessen Hydrochlorid.
24. 2-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin.
25. 2-Amino-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin.
26. 2-Amino-4-(p-methoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin und dessen Hydrochlorid.
27. 2-Amino-4,5-dimethyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin.
28. 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin-hydrochlorid.
29. N-(5-Methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin-2-yl)-methansulfonamid.
30. N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5,1-f}$ -as-triazin-2-yl)-benzamid-hydrogenmaleat.

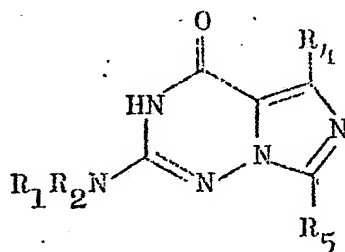
31. N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-isobutylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-p-chlorbenzamid und dessen Hydrochlorid.
32. N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-isovaleramid-hydrochlorid.
33. N-Äthyl-N-(3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid.
34. N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-methansulfonamid-methansulfonat.
35. N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid.
36. N-(3,4-Dihydro-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid.
37. N-(3,4-Dihydro-7-isopropyl-5-methylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid.
38. N-(3,4-Dihydro-4,5-dimethyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid.
39. N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-formamid.
40. N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-isobutylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-formamid und dessen Hydrochlorid.

41. N-(3,4-Dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-2-yl)-butyramid-hydrochlorid.
42. 3,4-Dihydro-5-methyl-7-propyl-2-propylaminoimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid.
43. 2-Benzylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid.
44. 3,4-Dihydro-5-methyl-2-(2-phenyläthylamino)-7-propyl-imidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid.
45. 3,4-Dihydro-2-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin.
46. 2-Äthylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin.
47. 3,4-Dihydro-2-isoamylamino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin und dessen Hydrochlorid.
48. 2-Methylamino-3,4-dihydro-5-methyl-7-isobutylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid.
49. 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-4-phenyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid.
50. 2-Amino-3,4-dihydro-4-(p-methoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid.

51. 4-Allyl-2-amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo-  
[5,1-f]-as-triazin-hydrogenmaleat.
52. 2-Amino-3,4-dihydro-4,5-dimethyl-7-isobutylimidazo-  
[5,1-f]-as-triazin-hydrochlorid.
53. 2-Amino-3,4-dihydro-4-äthyl-5-methyl-7-propylimidazo-  
[5,1-f]-as-triazin und dessen Hydrochlorid.
54. 2-Amino-3,4-dihydro-4,5-dimethyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-  
as-triazin und dessen Hydrochlorid.
55. N-(4-Benzyl-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-  
as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid.
56. 5-(2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-  
as-triazin-4-yl)-barbitursäure.
57. 5-(2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-  
as-triazin-4-yl)-barbitursäure-hydrochlorid.
58. 2-Amino-3,4-dihydro-4-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexyl)-  
5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin.
59. 2-Amino-3,4-dihydro-4-(p-methoxyphenacyl)-5-methyl-7-  
propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-hydrochlorid.
60. 2-Amino-3,4-dihydro-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-  
triazin-4-sulfonsäure.

61. 2-Diäthylamino-5-methyl-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid.
62. 2-Amino-5-methyl-4-methylthio-7-propylimidazo- $\underline{5}$ ,1- $\underline{f}$ 7-as-triazin-hydrochlorid.
63. Verfahren zur Herstellung der Imidazotriazine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit einer Einfachbindung zwischen Stellung 3 und 4 ein Imidazotriazinon der allgemeinen Formel II



(II)

in der  $R_1$  und  $R_2$  wie in Formel I definiert sind oder in solche Reste umgewandelt werden können, und  $R_4$  und  $R_5$  wie in Formel I definiert sind, reduziert und gegebenenfalls die Reste  $R_1$  und/oder  $R_2$  in andere Reste  $R_1$  und/oder  $R_2$  umwandelt, oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit einer Doppelbindung zwischen Stellung 3 und 4 Verbindungen der Formel I mit einer Einfachbindung zwischen Stellung 3 und 4 dehydriert und gegebenenfalls die Reste  $R_1$  und/oder  $R_2$  in andere Reste  $R_1$  und/oder  $R_2$  umwandelt, oder



- c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit einer Einfachbindung zwischen Stellung 3 und 4 und in der  $R_3$  ein Alkylthioest ist, das entsprechende Imidazotriazinon der allgemeinen Formel II mit Phosphorpentasulfid und anschliessend einem Alkylierungsmittel umgesetzt, oder
- d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit einer Einfachbindung zwischen Stellung 3 und 4 und in der  $R_3$  ein Wasserstoffatom ist, das entsprechende Alkylthioimidazotriazin reduziert, oder
- e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der  $R_1$  oder  $R_2$  ein Alkanoyl-, Aroyl- oder Alkansufonylrest ist, Verbindungen der Formel I, in der  $R_1$  oder  $R_2$  ein Wasserstoffatom, ein Aryl- oder Arylalkylrest ist, acyliert, oder
- f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der  $R_1$  und/oder  $R_2$  ein Alkyl- oder Arylalkylrest ist, Verbindungen der Formel I, in der  $R_1$  und/oder  $R_2$  ein Alkanoyl- oder Aroylrest ist, reduziert, oder
- g) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der  $R_3$  kein Wasserstoffatom ist, in Verbindungen der Formel I, in der  $R_3$  ein Wasserstoffatom ist, das Wasserstoffatom durch einen anderen Rest  $R_3$  ersetzt, oder
- h) zur Herstellung von Additionsprodukten Verbindungen der Formel I mit einer Doppelbindung zwischen Stellung 3

und 4 mit Natriummetabisulfit oder mit einer eine aktive Methylengruppe enthaltenden Verbindung umgesetzt,

wobei man eine oder mehrere der Stufen a) bis h) in beliebiger Reihenfolge durchführen, das Produkt gegebenenfalls isolieren oder in ein pharmakologisch verträgliches Salz umwandeln kann.

64. Verfahren nach Anspruch 63, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe a) als Reduktionsmittel ein Metallhydrid, Diboran oder Natrium-dihydro-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminat verwendet.
65. Verfahren nach Anspruch 63, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe b) zur Dehydrierung einen Edelmetallkatalysator verwendet.
66. Verfahren nach Anspruch 63, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe e) als Acylierungsmittel ein Alkanoylchlorid oder ein Gemisch einer aliphatischen oder aromatischen Säure mit einem Alkansulfonylchlorid oder einem Alkansulfonsäureanhydrid verwendet.
67. Verfahren nach Anspruch 63, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe f) als Reduktionsmittel einen Metallhydrid-Komplex verwendet.
68. Verfahren nach Anspruch 63, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe g) das Wasserstoffatom mit einer organometallischen Verbindung der Formel  $R_3MgX$  oder  $R_3Li$ , in der

R<sub>3</sub> kein Wasserstoffatom und X ein Halogenatom ist, ersetzt.

69. Arzneipräparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Imidazotriazin nach Anspruch 1 bis 62 als Wirkstoff in Kombination mit pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
70. Arzneipräparate, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an einem  $\beta$ -Adrenorezeptor-stimulierenden Mittel, wie  $\alpha$ -(tert.-Butylaminomethyl)-4-hydroxy-m-xylol- $\alpha, \alpha'$ -diol oder 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol.